

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ С ПРИМЕНЕНИЕМ РОНКОЛЕЙКИНА®

Витебский государственный
медицинский университет

Особенностью клинического течения почечно-клеточного рака (ПКР) является прогрессирование заболевания у 50% больных после радикальной нефрэктомии (РН), причем у 80% больных в первый год после РН. Это является основанием для утверждения, что при ПКР имеется группа больных с субклиническими метастазами еще до начала какого-либо лечения [1,2,3,4,5].

Основным и наиболее эффективным методом лечения ПКР остается оперативный – радикальная нефрэктомия. При III стадии 5-летняя выживаемость не превышает 35-50% [2]. 10-летняя выживаемость наблюдается в основном у больных ПКР с I и II стадией заболевания [1,3]. 5-летняя выживаемость больных с метастатическим ПКР от 0% до 20% [1].

Хорошие отдаленные результаты лечения онкологических больных могут быть получены при ранней диагностике и комплексном лечении [1,3]. Широкое внедрение УЗИ привело к увеличению случаев ПКР, диагностируемых в ранней стадии [1,3]. Многочисленные попытки применения химиолучевой терапии, гормонотерапии, эмболизации почечной артерии не привели к прогрессу в лечении этого заболевания [1,4]. Иммуноterapia применяется у больных ПКР с метастазами, причем у 15-20% больных возникают объективные и длительные ремиссии [1]. Только некоторые авторы исследуют адъювантную иммунотерапию (АИТ) больных ПКР без метастазов [2,4,5]. В этом случае АИТ применяется для коррекции вторичного иммунодефицита (ИД) и профилактики прогрессирования у больных с плохими прогностическими признаками [1,2,3,4,5].

Комплексное лечение больных ПКР нуждается в оценке эффективности и целесообразности применения ронколейки-

на®, выбора метода, позволяющего отбирать больных и контролировать иммунный статус во время лечения. В настоящее время четко не определены оптимальные дозы ронколейкина®, время начала, продолжительность лечения, количество необходимых курсов АИТ.

Целью нашего исследования является разработка эффективного адъювантного метода профилактики прогрессирования и развития рецидивов заболевания у радикально оперированных больных ПКР на основании клинико-иммунологического прогнозирования и исследования иммунного статуса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ:

В основу нашего исследования положен анализ результатов обследования и лечения 141 больного ПКР онкоурологического отделения Витебского областного онкологического диспансера за период с марта 1998 г. по январь 2001 года. 49 ПКР больных с III стадией и плохими прогностическими признаками получили комплексное лечение по описанным ниже схемам (РН+АИТ), 12 больных ПКР с III стадией получили комбинированное лечение (РН+ЛТ 20ГР), 80 больным было выполнено только оперативное лечение (РН). Ронколейкин® использовался в комплексном лечении 41 больного. Интрон А использовался в комплексном лечении 8 больных. Сроки наблюдения составили 24 мес. Прогрессирование заболевания отмечено у 5(10,2%) из 49 больного ПКР с III стадией заболевания (РН+АИТ). В группе только оперативного лечения у 6(27,3%) из 22 больных ПКР III стадией при контрольном обследовании через 2 года были выявлены отдаленные метастазы. В группе комбинированного лечения прогрессирование было установлено у 4(33,3%) из 12 больных.

Всем 141 больным пкр и 28 донорам было выполнено иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови (илпк) по cd3, cd4, cd5, cd8, cd16, cd20, cd25, cd56, cd71, cd95, hla-dr маркерам. Моноклональные антитела были приобретены у нпц «медбиоспектр» (г. Москва). Результаты

илпк регистрировали на проточном цитометре «coulter». Иммуномониторинг выполнялся в динамике - до рн, в различные сроки после рн (ранний и поздний п/о период), а также до, во время и после курсов аит (табл. 1).

СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Схема лечения №1: (n=18) Ронколейкин® в/венно 1 млн. ЕД, ежедневно, №5, в раннем п/о периоде (5млн. ЕД) и в позднем п/о периоде (5 млн. ЕД). 500000ЕД ронколейкина разводили на 400 мл. 0,9%NaCl с добавлением альбумина.

Схема лечения №2: (n=15) Ронколейкин® в/венно 1 млн. ЕД, ежедневно, №5, только в раннем п/о периоде (5млн. ЕД).

Схема лечения №3: (n=8) Интрон А п/кожно, в 1-7 день лечения - по 3,3,3,3,6,6,6 млн. ЕД, ежедневно, всего 30 млн. ЕД - в раннем п/о периоде.

Схема лечения №4: (n=8) Ронколейкин® в/венно 2 млн. ЕД, через сутки, №5, в раннем п/о периоде (10 млн. ЕД).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ:

Данные ИЛПК в динамике у больных ПКР и доноров представлены в табл. №1. У подавляющего большинства больных ПКР с III стадией ПКР еще до РН имеются признаки иммунного воспаления, увеличение количества лимфоцитов с рецептором апоптоза и незрелых Т-лимфоцитов, снижение количества CD8+лимфоцитов - т.е. все признаки выраженного вторичного иммунодефицита (ИД), которые усугубляются после РН и/или комбинированного лечения. Поэтому больным ПКР целесообразно проводить курсы АИТ. Оперативное вмешательство (комплексное воздействие травмы, кровопотери, анестезии, стресса) приводит к значительному усугублению явлений вторичного ИД. Поэтому необходимо проводить курсы АИТ именно в раннем п/о периоде. Отмечено, что через несколько часов после инфузии разовой дозы 2 млн. ЕД развивается озноб, головная боль, головокружение, повышается температура тела до 38,5-40°С. Хотя эти явления купируются обычными средствами десен-

сбилизирующей терапии и отдаленных осложнений не наблюдается, нами установлено негативное влияние разовой дозы 2 млн. ЕД на ИЛПК, что выражалось в резком увеличении количества лимфоцитов с рецептором апоптоза, усилении иммунного воспаления и усугублению явлений вторичного ИД. Наилучший иммуномодулирующий эффект был получен при лечении по схеме №1. Доказательства целесообразности использования курсовой дозы 10 млн. ЕД по сравнению с 5 млн. ЕД были получены при исследовании ИЛПК через 3 мес. после РН+АИТ по схеме №1 по сравнению с комбинированным и оперативным лечением. Неблагоприятные иммунологические маркеры прогрессирования заболевания - это прогрессивное увеличение количества незрелых Т-лимфоцитов и лимфоцитов с рецептором апоптоза, снижение количества дифференцированных на CD4+, CD8+, CD16+лимфоцитов. Кроме того отмечено, что ронколейкин®, производимый ООО «БИОТЕХ» (Россия), обладает более выраженным и продолжительным воздействием на ИЛПК больных ПКР по сравнению с интроном А, производства «Schering-Plough International» США.

ВЫВОДЫ:

1. Всем больным ПКР с III стадией заболевания, перенесших РН, целесообразно проводить курсы АИТ ронколейкином® по схеме №1 с целью коррекции вторичного ИД и профилактики прогрессирования основного заболевания (разовая доза 1 млн. ЕД, курсовая доза 10 млн. ЕД).

2. Проведение АИТ оперированным больным ПКР с I и II стадией заболевания, а также проведение дополнительных курсов АИТ больным с III стадией ПКР выполняется на основании исследования ИЛПК в динамике.

3. При отсутствии возможности иммунологического обследования курсы АИТ проводятся оперированным больным ПКР, у которых не исчезают и/или появляются паранеопластические признаки прогрессирования ПКР: повышение СОЭ, анемия или эритроцитоз, лихорадочный синдром, похудание.

Таблица 1 ИЛПК БОЛЬНЫХ ПКР ПРИ ОПЕРАТИВНОМ, КОМБИНИРОВАННОМ И КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ.

| CD-маркеры лимфоцитов | CD3+ % | CD3+/- CD4-/- CD8-% | CD4+ % | CD8+ % | CD4+/- CD8+ % | CD16+ % | CD56+ % | CD20+ % | CD4+/- HLA+, % | HLA+ % | CD95+ % |
|--|--------------|---------------------|--------------|-------------|---------------|-------------|-------------|------------|----------------|-------------|--------------|
| Гр.№1, (n=18), через 3 мес. после РН+АИТ по сх.№1 | 54,93± 3,53 | 14,95± 3,08 | 27,12± 7,90 | 11,08± 2,13 | 2,28± 0,73 | 35,41± 4,57 | - | 7,44± 2,09 | 4,76± 1,50 | 6,28± 0,67 | 28,80± 4,61 |
| Гр.№2, (n=15), через 3 мес. после РН+АИТ по сх. №2 | 77,28± 3,53 | 28,60± 7,30 | 41,32± 7,73 | 7,11± 2,26 | 5,80± 1,12 | 11,95± 2,91 | - | 9,40± 3,13 | 7,44± 2,44 | 9,63± 3,19 | 42,50± 6,66 |
| Гр.№3, (n=8), через 3 мес. после РН+АИТ по сх. №3 | 74,80± 10,03 | 24,60± 7,04 | 42,47± 5,68 | 7,70± 1,04 | 4,42± 1,49 | 17,48± 6,21 | 3,44± 1,11 | 3,92± 1,08 | 3,74± 1,14 | 6,24± 1,52 | 33,66± 10,56 |
| Гр.№4, (n=3), стабилизация 3 м. после РН+АИТ(сх.№4) | 67,90± 5,85 | 18,50± 5,27 | 39,57± 7,83 | 7,07± 2,48 | 5,70± 1,51 | 23,43± 5,64 | - | 4,70± 1,10 | 7,17± 3,35 | 6,23± 1,35 | 32,63± 4,45 |
| Гр.№5, (n=5), прогрессир. 3м. после РН+АИТ(сх.№4) | 82,20± 3,14 | 53,93± 6,11 | 22,08± 8,09 | 6,73± 1,30 | 3,30± 0,97 | 10,76± 2,32 | - | 4,03± 0,93 | 6,85± 1,69 | 8,54± 1,87 | 46,13± 3,99 |
| Гр.№6, (n=11), большие ПКР III ст. (3 м. после РН) | 75,41± 3,80 | 37,81± 7,75 | 33,75± 4,95 | 3,83± 1,25 | 8,59± 2,88 | 19,13± 4,33 | 6,62± 2,13 | 4,10± 0,47 | 5,97± 1,86 | 10,25± 2,09 | 42,17± 5,05 |
| Гр.№7, (n=28), доноры | 74,50± 3,02 | 7,12± 2,03 | 45,71± 3,81 | 21,16± 3,13 | 2,17± 0,43 | 15,26± 2,58 | 5,16± 1,57 | 4,75± 1,05 | 4,90± 1,56 | 7,93± 1,61 | 35,54± 4,72 |
| Гр.№8, (n=23), больные ПКР III ст.в раннем п/о пер. | 84,04± 5,09 | 48,47± 13,21 | 33,65± 10,66 | 2,69± 1,79 | 11,87± 3,47 | 8,88± 2,32 | 5,72± 2,51 | 2,55± 0,94 | 8,16± 2,28 | 11,46± 3,47 | 56,22± 8,22 |
| Гр.№9, (n=49), больные ПКР III стадии до РН | 74,93± 6,62 | 9,72± 2,60 | 53,14± 6,30 | 11,89± 3,48 | 4,56± 1,52 | 15,49± 5,16 | 8,05± 2,66 | 5,42± 1,80 | 5,78± 1,76 | 9,22± 2,83 | 55,39± 7,17 |
| Гр.№10, (n=18), через 7 сут. после лечения по схеме №1 | 70,34± 7,29 | 9,62± 3,51 | 44,66± 9,78 | 18,02± 2,81 | 2,17± 0,49 | 25,20± 5,85 | 2,05± 0,55 | 6,48± 1,25 | 3,98± 1,85 | 4,83± 2,24 | 30,22± 6,15 |
| Гр.№11, (n=15), через 7 сут. после лечения по схеме №2 | 73,99± 3,04 | 23,29± 2,58 | 45,55± 5,66 | 3,97± 1,23 | 11,10± 3,26 | 15,73± 3,85 | 5,44± 1,50 | 6,22± 1,28 | 3,43± 1,40 | 6,07± 2,22 | 45,74± 6,00 |
| Гр.№12, (n=8), через 7 сут. после лечения по схеме №4 | 72,53± 8,96 | 38,50± 13,49 | 22,13± 5,67 | 9,60± 1,71 | 2,85± 1,74 | 25,03± 5,32 | 4,60± 0,56 | 1,93± 1,37 | 4,17± 1,40 | 4,17± 2,15 | 47,07± 12,37 |
| Гр.№13, (n=4), на фоне в/в 2 млн. ЕД ронколейкина® | 86,98± 4,51 | 54,53± 15,73 | 27,58± 9,93 | 1,81± 1,04 | 15,24± 5,51 | 7,57± 2,63 | 10,07± 1,22 | 4,15± 1,90 | - | 9,50± 1,99 | 71,95± 5,15 |
| Гр.№14, (n=3), на фоне в/в 1 млн. ЕД ронколейкина® | 75,60± 2,60 | 23,40± 13,80 | 45,80± 13,80 | 6,50± 2,50 | 7,30± 0,70 | 16,10± 3,40 | - | 3,40± 0,10 | 6,80± 0,60 | 10,57± 0,45 | 40,10± 6,40 |
| Гр.№15, (n=12), через 3 мес. после РН+ЛТ(20ГР) | 73,71± 5,69 | 31,87± 8,99 | 33,66± 7,27 | 8,73± 3,83 | 4,42± 1,43 | 17,80± 4,79 | 5,15± 1,59 | 6,18± 2,31 | 5,14± 1,70 | 6,64± 1,65 | 52,18± 15,79 |

Примечания: РН – радикальная нефрэктомия, АИТ – адьювантная иммунотерапия, ЛТ – лучевая терапия. CD3+ Т-лимфоциты, CD3+/CD4-/CD8- незрелые Т-лимфоциты, CD4+ Т-хелперы, CD8+ цитотоксические лимфоциты, CD4/CD8 – иммунорегуляторный индекс, CD16+ и CD56+ NK лимфоциты, CD20+ В - лимфоциты, CD4+/HLA+ активированные Т-лимфоциты, CD95+ рецептор апоптоза.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Bukowski R.M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin-2. Cancer 1997;80:1198-1220.

2. Jeon S.H, Chang S.G, Kim J.I. The role of adjuvant immunotherapy after radical nephrectomy and prognostic factors in pT3N0M0 renal cell carcinoma. Anticancer-Res. 1999;19(6C):5593-5597.

3. Мавричев А.С. Почечно - клеточ-

ный рак. – Минск: Белорусский центр науч. мед. информации, 1996. – 334 с.

4. Воскобойников В.Б. Нарушения иммунитета и их коррекция у больных раком почки с помощью интерферона – альфа 2а: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40. / Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – М., 1999. – 23с.

5. Карелин М.И., Воробьев А.А. Опыт применения препарата ронколейкин у пациентов с почечноклеточным раком. Материалы конференции «Ронколейкин – новые аспекты клинического применения».- С.- Петербург, 1999.- С.3-4.